

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/098290 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A01N 53/00**
// (A01N 53/00, 51:00, 47:40, 37:32)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004359

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. April 2004 (24.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 20 505.5 8. Mai 2003 (08.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SIRINYAN, Kirkor**
[TR/DE]; Humperdinckstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). **TURBERG, Andreas** [DE/DE]; Sinterstr. 86,
42781 Haan (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AGENTS FOR CONTROLLING PARASITES ON ANIMALS

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUM BEKÄMPFEN VON PARASITEN AN TIEREN

(57) Abstract: The invention relates to novel, skin-compatible, dermally administerable liquid formulations containing a pyrethrin or pyrethroid, MGK 264 in a ratio of at least 1: 20, and an additional insecticide preferably selected from the group of neonicotinoids for controlling parasitic arthropods on animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen enthaltend ein Pyrethrin oder Pyrethroid, MGK 264 im Verhältnis von mindestens 1:20 sowie ein weiteres Insektizid bevorzugt aus der Gruppe der Neonicotinoide zur Bekämpfung von parasitierenden Arthropoden an Tieren.



WO 2004/098290 A1

Mittel zum Bekämpfen von Parasiten an Tieren

Die Erfindung betrifft neue Mittel zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren, enthaltend ein Pyrethrin oder Pyrethroid sowie MGK 264; die Mittel enthalten gegebenenfalls einen weiteren insektiziden und/oder acariziden Wirkstoff.

- 5 Zur Anwendung zum Teil schwer wasserlöslicher Wirkstoffe in Form von dermal applizierbaren Flüssigformulierungen ist es notwendig, homogene Lösungen oder Emulsionen auf Basis von organischen Lösungsmitteln und insektiziden Wirkstoffen herzustellen. Dazu werden die Wirkstoffe zumeist in organischen Lösungsmitteln wie Isopropanol, 2-Butoxy-ethylacetat, Ethylenglykoldiacetat gelöst und gegebenenfalls mit weiteren Zusatzstoffen vermischt. Die Herstellung
- 10 solcher Formulierungen ist in US 4 874 753, EP-A 137 627 und GB 2 135 886 beschrieben. Die Nachteile der besagten Systeme liegen z.B. bei Verwendung von Wirkstoffen aus der Klasse der Pyrethrine sowie Pyrethroide, insbesondere α -Cyanopyrethroide darin, dass sie zu schweren Hautirritationen führen und ferner eine geringe Langzeitwirkung aufweisen. Es ist wünschenswert, diese Formulierungen durch solche zu ersetzen, die hautverträglich sowie toxikologisch unbedenklich sind und sich durch eine Langzeitwirkung von mehreren Wochen auszeichnen.
- 15

- Um den besagten Nachteil beispielsweise der bekannten Pyrethroide und Pyrethrine zu beheben, wird in AU-627 847 und EP-A 413 610 vorgeschlagen, diese Wirkstoffe in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Monopropylenglykol zu lösen, die zusätzlich noch natürliche, hautverträgliche Öle wie Pinienöl, Sonnenblumenöl oder Sojaöl enthalten. Der WO 91/13545 kann entnommen
- 20 werden, dass gut wirksame, hautverträgliche Flüssigformulierungen hergestellt werden können, indem man die besagten Wirkstoffe in Mengen von >50% in aliphatischen Lösungsmitteln wie 2-(2-Butoxyethoxy)ethanol oder 2-(2-Methoxy-ethoxy)ethanol löst. Der Nachteil dieser Formulierungen liegt darin, dass sie den Einsatz größerer Wirkstoff-Mengen benötigen und zudem bei sensiblen Tierrassen zu Hautirritationen führen. Um durch Einsatz geringer Wirkstoffmengen
- 25 eine akzeptable biologische Wirkung zu erreichen, wird in der Patentschrift US 5 466 458 die Verwendung von Emulsionen auf Basis der besagten Wirkstoffe mit den langkettigen, aliphatischen Aminen oder Alkoholen wie Hexadecan-1-ol, 1-Octadecylamine vorgeschlagen. Die Verwendung der langkettigen Amine hat den Nachteil, dass sie die besagten Wirkstoffe im Laufe der Zeit abbauen. Die Formulierungen auf Basis langkettiger Alkohole weisen in den meisten Fällen keine
- 30 ausreichende Langzeitwirkung auf.

Ferner wird in der WO 01/35739 vorgeschlagen, die bezüglich Hautirritation kritischen Pyrethroide, insbesondere α -Cyanopyrethroide, mit Polysiloxanen, die zusätzlich quarternäre Ammoniumgruppen enthalten, zu kombinieren. Diese elegante Zubereitungsform hat jedoch den

Nachteil, dass sie den Einsatz größerer Pyrethroid-Mengen erfordert. Diese Tatsache kann in vielen Fällen zur Zieltier- oder Umwelt-Unverträglichkeit führen.

Der Literatur kann entnommen werden, dass man synthetische oder natürliche Pyrethroide mit organischen Synergisten wie Piperonylbutoxid (PBO), (2-(2-Ethylhexyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methano-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (MGK 264), S,S,S-Tributylphosphorotrithioat (DEF) oder Synepirin kombinieren kann [s. beispielsweise JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY, (1994 Aug) 87 (4) 879-84, 1994; JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY, (1987 Aug) 80 (4) 728-32 oder India Chemosphere, (Nov., 1997) Vol. 35, No. 10, pp. 2365-2374. ISSN: 0045-6535, Japanese Journal of Sanitary Zoology, (1995) Vol. 46, No. 1, pp. 25-30. ISSN: 0424-7086. 1995 sowie J ECON ENTOMOL, (1987) 80 (6), 1117-1121. CODEN: JEENAI. ISSN: 0022-0493. 1987)]. Ferner kann der o.a. Literatur entnommen werden, dass die Wirksamkeit der Pyrethroid-haltigen Zubereitungen gegen adulte Flöhe verbessert werden kann, wenn man Pyrethroide mit den besagten Synergisten in Mengen 1:5 bis zu max. 1:20 kombiniert. Der Literatur [siehe beispielsweise DEP. ENTOMOL., UNIV. GEORGIA, COASTAL PLAIN EXP. STN., TIFTON, GA. 31793 oder India Chemosphere, (1998) 36/15 (3055-3060) 1998] kann entnommen werden, dass eine maximale Wirksamkeitserhöhung bei einem Mengenverhältnis Wirkstoff zu Synergist von 1:5 erreicht wird (z.B. bei Permethrin/MGK-264 oder Fenvalerate/PBO).

Es ist weiterhin bekannt, dass Shampoos enthaltend Dipropylpyridin-2,5-dicarboxylat, MGK 264, Piperonylbutoxid, und Pyrethrine zur Bekämpfung von Flöhen bei Kleintieren verwendet werden können [siehe beispielsweise Wang I.-H.; Moorman R.; Burleson J.I.-H. Wang, Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies, (1996) 19/20 (3293-3304)].

Des weiteren ist bekannt, dass Carbamate wie Propoxur in Kombination mit PPO und MGK 264 in Mengenverhältnissen 1,00 : 0,04: 0,1 sich zur Umgebungsbehandlung eignen (s. beispielsweise Firmenprospekt der Fa. Sano Bruns Enterprises Ltd. Israel, 1990 AO1N-047/44).

In 1999 US 0 124 306 werden Kombinationen mit Imidacloprid und/oder Fipronil und/oder Pyrethroiden zur Schädlingsbekämpfung im Agrobereich, beschrieben. Ferner werden in EP-A-981 956 (US-6 080 796) Schäume auf Basis der o.a. Wirkstoffe sowie in der Patentanmeldung EP-A-981 955 (US-6 033 731) Polymerlegierungen, welche aus Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe Imidacloprid und Permethrin hergestellt werden, zur Parasitenbekämpfung beschrieben.

Alle genannten Zubereitungsformen haben den Nachteil, dass sie, bei einer akzeptablen Applikationsform, zur Bekämpfung von Ektoparasiten wie Flöhen, Zecken und Mücken für eine Dauer von mindestens drei, vorzugsweise jedoch von vier Wochen nicht geeignet sind und zudem den Einsatz von größeren Wirkstoff-Mengen erfordern.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zur Grunde, Mittel enthaltend Pyrethroide oder Pyrethrine bereitzustellen, die sich zur Bekämpfung von Parasiten, vorzugsweise Ektoparasiten, an Tieren eignen. Solche Zubereitungen sollten sich durch hohe parasitizide Wirksamkeit und gute Verträglichkeit beim behandelten Tier auszeichnen. Darüberhinaus sind auch gute Anwender- und Umweltverträglichkeit von Bedeutung. Es sollten sich flüssige Zubereitungen realisieren lassen, welche die elegante Spot on Applikation ermöglichen.

Überraschenderweise wird diese Aufgabe dadurch gelöst, dass man Pyrethroide und/oder Pyrethrine insbesondere α -Cyanopyrethroide, in Kombination mit dem Synergisten MGK 264 entgegen der bisher bekannten Lehre in Mengen von mindestens 1:20 einsetzt.

Bei den erfindungsgemäßen Mengenverhältnissen von mindestens 1:20 erreicht man erstaunlicherweise eine wesentlich verbesserte Zieltier- und Anwender-Verträglichkeit und einen enormen wirkungssteigernden, synergistischen Effekt.

Die Erfindung betrifft daher Mittel, enthaltend

- a) mindestens einen Wirkstoff der Verbindungsklasse der Pyrethroide und/oder der Verbindungsklasse der Pyrethrine,
- b) MGK 264

in einem Gewichtsverhältnis der Komponenten a : b von mindestens 1:20

sowie

- c) gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und
- d) gegebenenfalls weitere Hilfs- und Trägerstoffe.

Die Pyrethrine werden in der Regel in Kombination mit einem Pyrethroid eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind vorzugsweise fluid oder flüssig und eignen sich insbesondere hervorragend zur Herstellung von Spot-on- und Pour-on-Formulierungen für den Einsatz bei der Parasitenbekämpfung am Tier.

Als geeignete Wirkstoffe (Komponente a) hervorgehoben seien die Pyrethrine sowie die Pyrethroide wie zum Beispiel: Fenvalerate [α -(p-Cl-phenyl)-isovaleriansäure- α -cyano-3-phenoxybenzylester], Flumethrin [3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-chlorvinyl]-2,2-dimethyl-cyclo-propancarbonsäure-(α -cyano-4-fluor-3-phenoxy)-benzylester] und seine Enantiomere sowie Stereoisomere, Cyfluthrin [2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäure-(α -cyano-4-fluor-3-phen-

oxy)-benzylester], Permethrin [3-Phenoxybenzyl-cis,trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat], Cypermethrin [2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäure- α -cyano-3-phenoxy-benzylester], Deltamethrin [α -Cyano-3-phenoxybenzyl-cis,trans-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat], Fluvalinate [2-Cyano-3-phenoxybenzyl-2-(2-chlor-
5 α,α,α -trifluor-p-toluido)-3-methylbutyrat]. Bevorzugt eingesetzt werden Pyrethroide mit akarazider Wirkung. Besonders bevorzugt sind die α -Cyanopyrethroide, insbesondere die Ester der α -Cyano-3-phenylbenzylalkohole und der 4-Fluoro- α -cyano-3-phenoxybenzylalkohole. Von diesen insbesondere bevorzugt sind Flumethrin, Cyfluthrin und β -Cyfluthrin.

10 In den erfindungsgemäßen Mitteln liegen die Pyrethrine und/oder Pyrethroide üblicherweise in Mengen von 0,01-20 Gew.-%, bevorzugt 0,05-5,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,075-0,75 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,10-0,50 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht des fertigen Mittels vor. Im Falle von Sprayapplikationen sind die Konzentrationen üblicherweise geringer, und zwar liegen sie bevorzugt im Bereich 0,02 bis 0,1 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,03 bis 0,1 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,03 bis 0,075 Gew.-%.

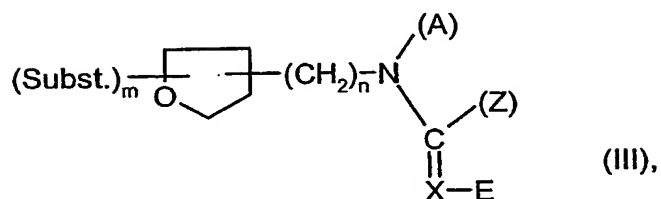
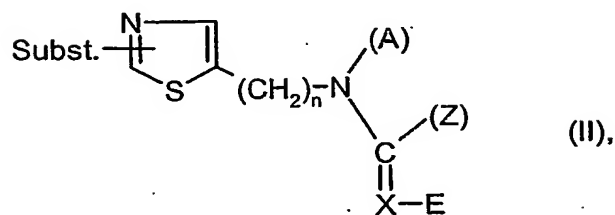
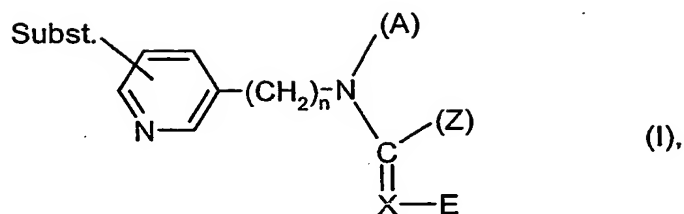
15 Das Gewichtsverhältnis der Menge an Pyrethrin und/oder Pyrethroid zur Menge an MGK 264 liegt bei mindestens 1:20 („mindestens“ bedeutet hier, dass der Anteil an MGK 264 im Verhältnis zu Pyrethrin/Pyrethroid auch höher sein kann), bevorzugt 1:30, besonders bevorzugt 1:40. Üblicherweise stellt man das Verhältnis nicht größer als 1:100, bevorzugt 1:80, besonders bevorzugt 1:60 ein.

20 Selbstverständlich können in den erfindungsgemäßen Mitteln weitere Wirkstoffe als Kombinationspartner eingesetzt werden.

Als Kombinationswirkstoffe seien bevorzugt genannt die im Bereich zur Bekämpfung von ekto-
parasitierenden Arthropoden. eingesetzten Insektizide wie Neonicotinoid-Insektizide, Spinosyne,
N-Phenylpyrazole, Carbamate, Phosphor- und Phosphonsäureester, Wachstumshemmer sowie
25 Mischungen dieser Wirkstoffe untereinander. Auch können weitere Synergisten zugesetzt werden. Als Synergisten im Sinne dieser Anmeldung werden Verbindungen verstanden, die selbst nicht die gewünschte Wirksamkeit aufweisen, als Mischpartner jedoch zu einer Steigerung der Wirksamkeit der aktiven Wirkstoffe führen.

Als Neonicotinoid-Insektizide seien genannt Verbindungen der Formeln (I), (II) und (III):

- 5 -



5

in welchen

n für 1 oder 2 steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, bevorzugt für Halogen, besonders
10 bevorzugt für Chlor, steht,

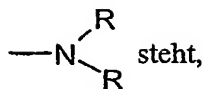
A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder
für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;

E für einen elektronenziehenden Rest steht;

X für die Reste -CH= oder =N- steht, wobei der Rest -CH= anstelle eines H-Atoms mit dem
15 Rest Z verknüpft sein kann;

Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, -O-R, -S-R,

- 6 -



oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I), (II) und (III), worin die Reste folgende Bedeutung haben:

5 A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe C₁-C₈-Acyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedenen Heteroatome
10 aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.

A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Hetero-
15 atome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

20 Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.

E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere NO₂, CN, Halogenalkyl-carbonyl, insbesondere mit 1-4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen, wie z.B.
25 COCF₃, genannt seien.

X steht für -CH= oder -N=.

Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste C₁-C₁₀-Alkyl, -OR, -SR, -NRR, wobei die Substituenten bevorzugt die bei R angegebene Bedeutung haben.

Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches es gebunden

ist und dem Rest $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$

an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

10 Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

15 Als Acylreste seien genannt Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, (Alkyl)-(Aryl)-phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Alkyl seien genannt C₁₋₁₀-Alkyl, insbesondere C₁₋₄-Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Aryl seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Als Aralkyl seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

20 Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

Als Heteroarylalkyl seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

25 Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i-

und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich
 5 oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-
 10 butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroaryl-amino und Heteroarylalkylamino wie Chlorpyridylamino
 15 und Chlorpyridylmethylamino.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I), (II) und (III), worin

N für 1 steht,

m für 0 steht,

Subst. für Chlor steht,

20 A für Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl steht,

Z für C_{1-3} -Alkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$ oder $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})_2$ steht,

oder

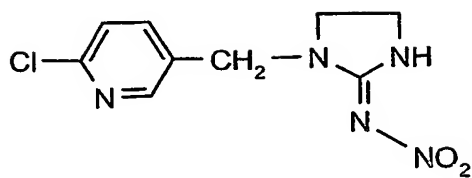
A und Z gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der 1 oder 2 gleiche oder
 25 verschiedene Heteroatome oder Heterogruppen enthält, ausgewählt aus O, S, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$,

X für $-\text{CH}=$ oder $=\text{N}-$ steht,

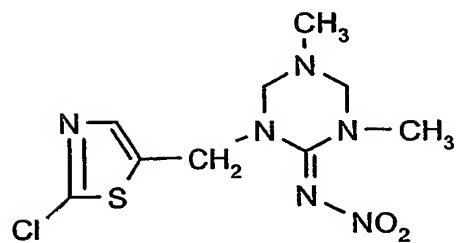
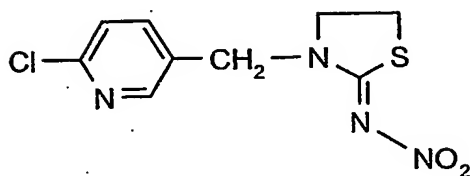
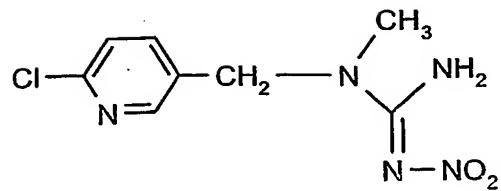
E für $-\text{NO}_2$ oder CN steht.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen genannt:

- 9 -

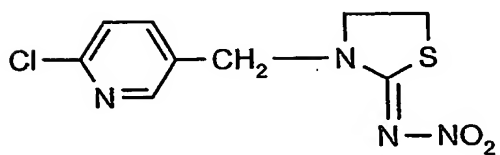
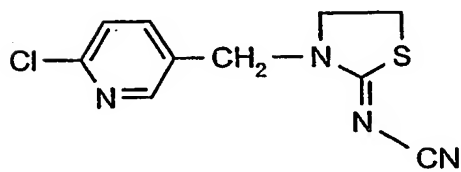
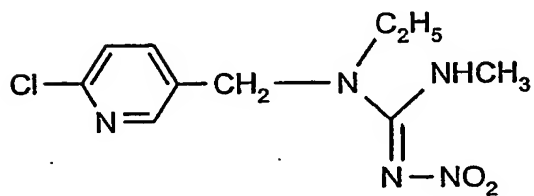
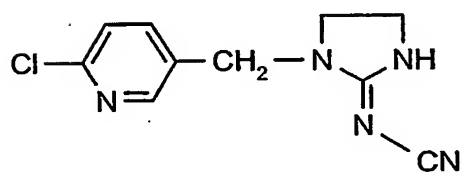
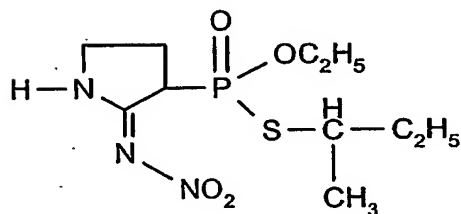
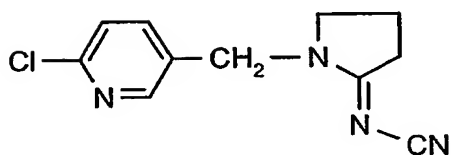


Imidacloprid



AKD 1022

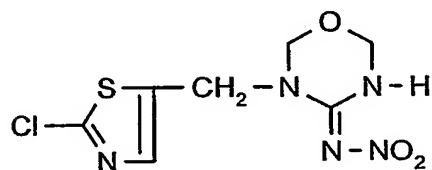
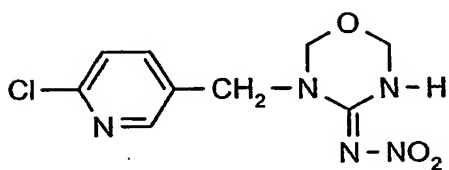
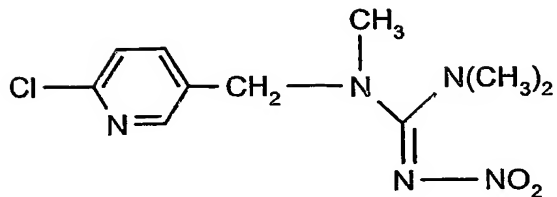
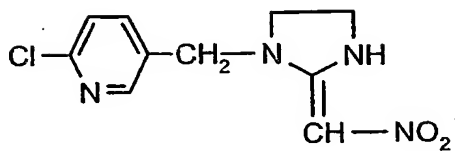
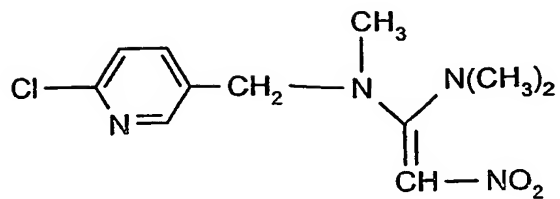
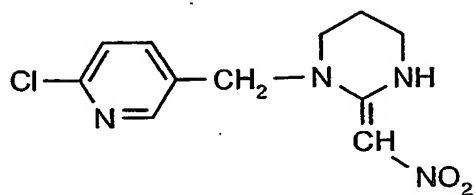
5



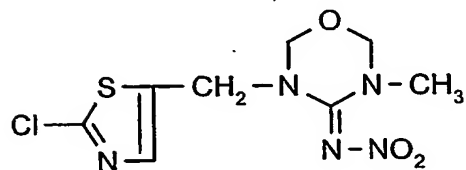
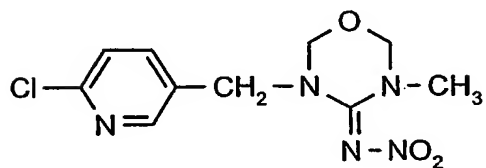
10

Thiacloprid

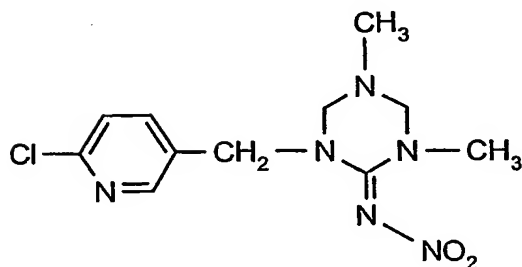
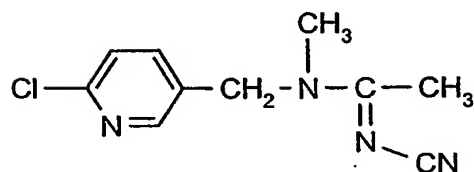
- 10 -



5

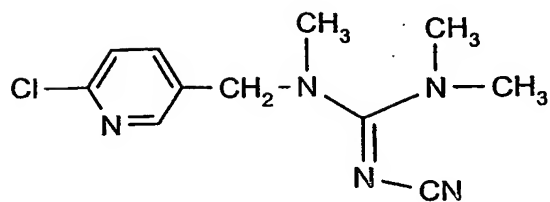
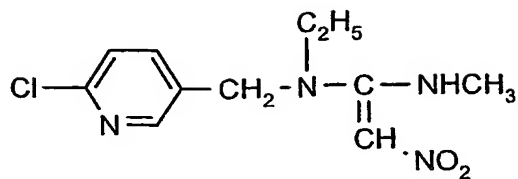


Thiamethoxam

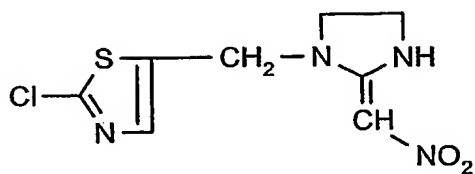
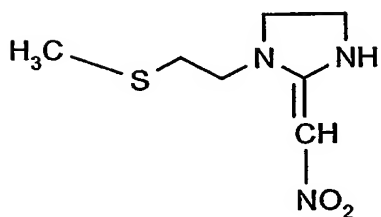
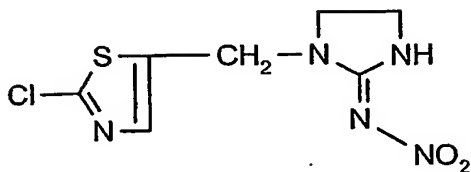
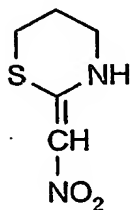


10 Acetamiprid

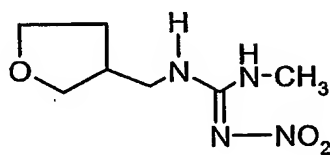
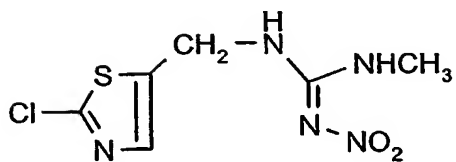
- 11 -



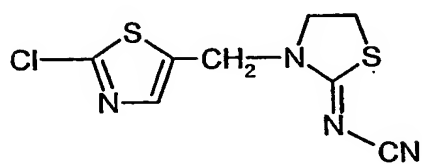
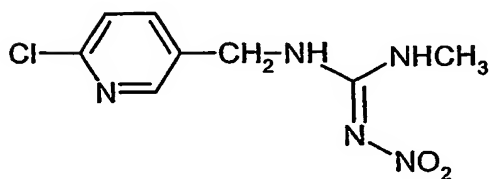
Nitenpyram



5

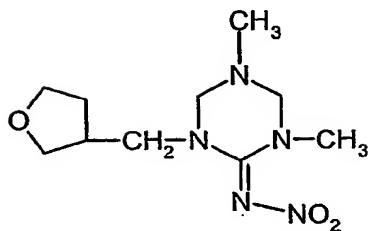
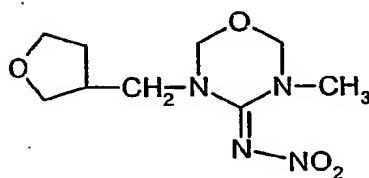
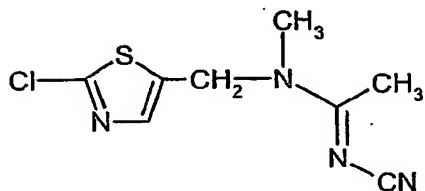
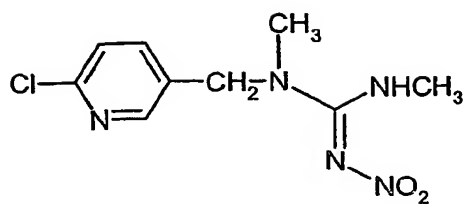
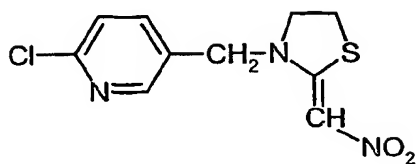


Chlothianidine



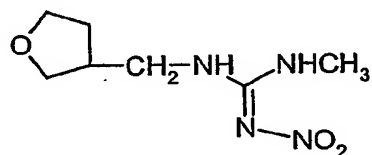
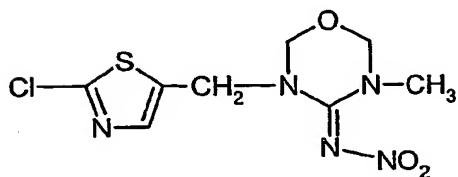
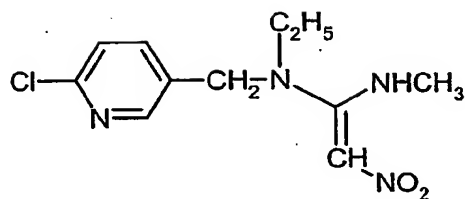
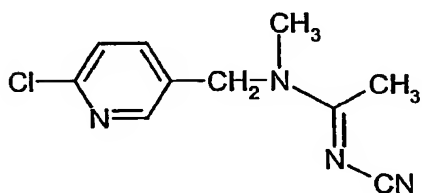
10

- 12 -



5

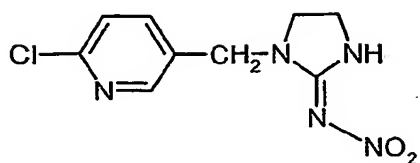
Besonders hervorgehoben seien die Verbindungen



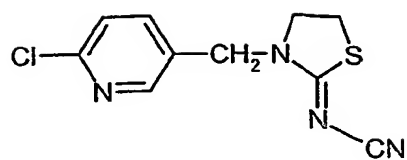
10

Weiterhin besonders hervorgehoben seien die Verbindungen

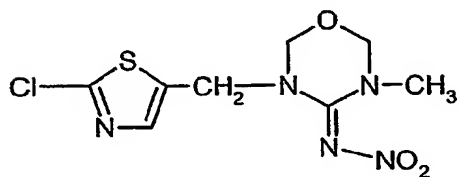
- 13 -



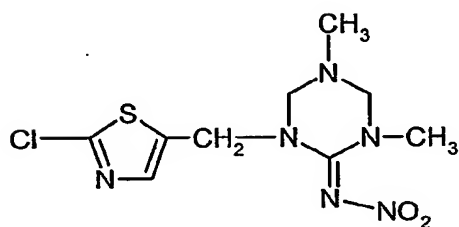
Imidacloprid



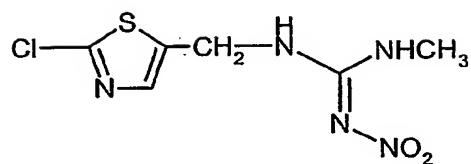
Thiacloprid



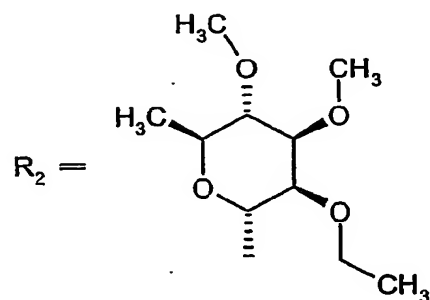
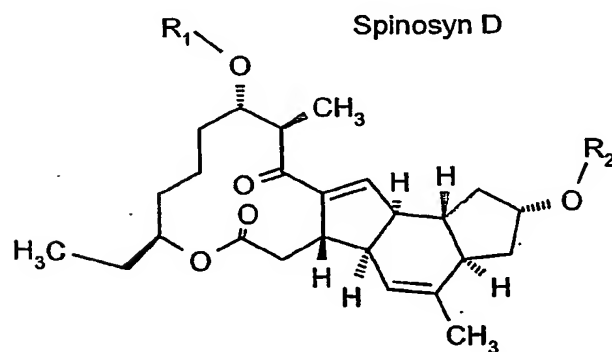
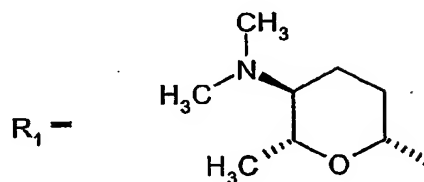
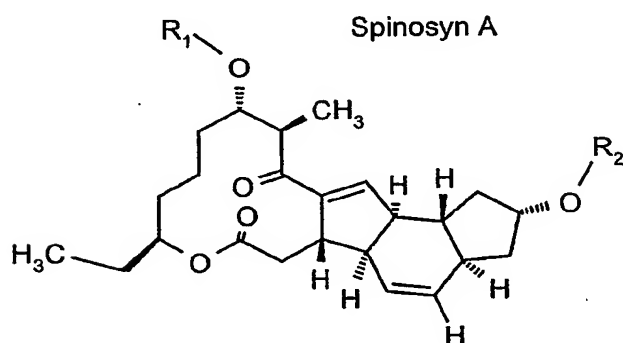
Thiamethoxam



5



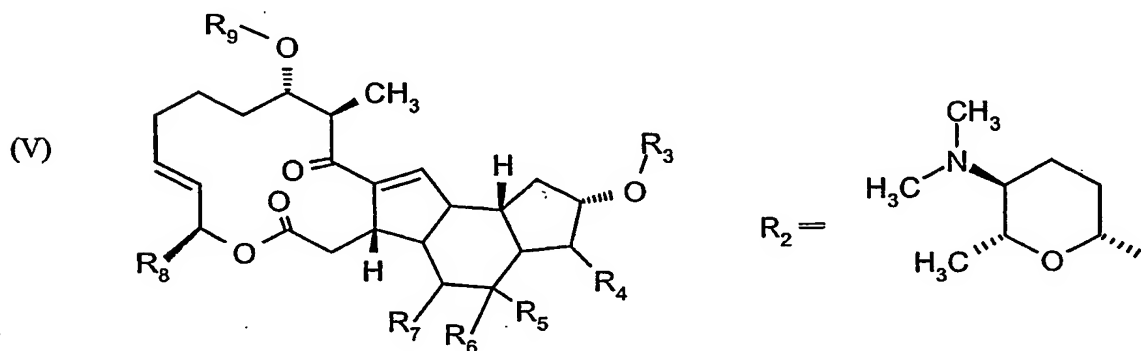
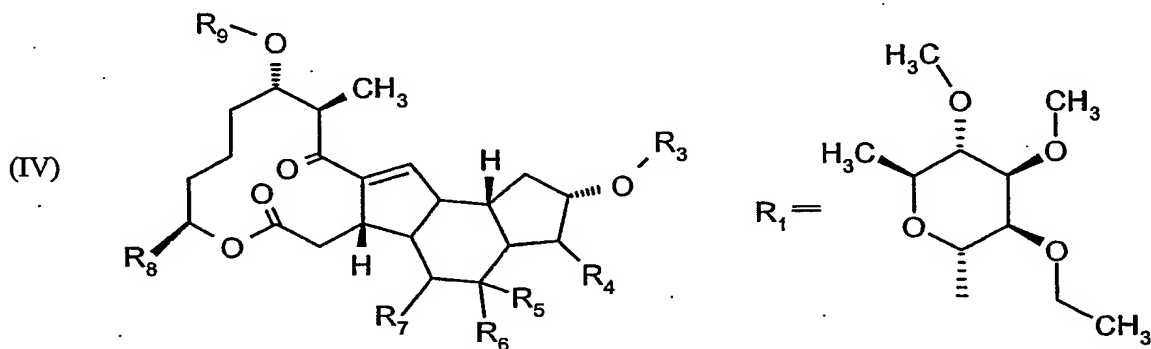
Als Spinosyne seien hier insbesondere genannt Spinosyn A und D



wie beschrieben in Boeck et al. in EP- 375 316 A1 and Deamicis et al. in WO 97/00265 A1.

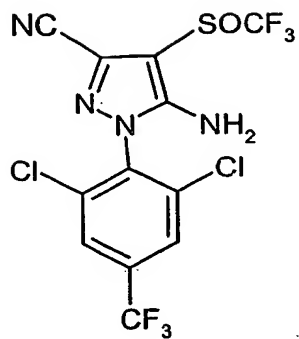
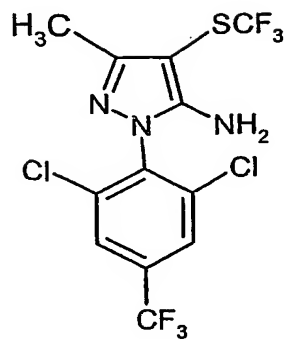
Ebenfalls als Spinosyne werden hier verstanden synthetische und semi-synthetische Derivate der natürlichen Spinosyne bzw. Derivate die aus gentechnisch modifizierten Stämmen von z.B. Saccharopolyspora Spezies gewonnen werden, wie zum Beispiel beschrieben in WO 02/77004 und
 5 WO 02/77005.

Beispielhaft genannt seien Verbindungen der Formeln (IV) und (V) wobei R_3 ein Glykosid ($R_3 = R_1$) ist, R_4 ist H, OH oder Alkoxy; R_5 ist H, Methyl, R_6 und R_7 sind H oder zur Doppelbindung oder zu einer Epoxygruppe kombiniert, R_8 in Formel (IV) ist trans-1-Butenyl, 1,3-Butadienyl, Butyl, 3-Hydroxy-butenyl, Propyl, 1-Propenyl, 1,2-Epoxy-1-butyl, 3-Oxo-1-butenyl,
 10 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)-$, oder
 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)]-$; R_9 ist H oder Glykosid ($R_9 = R_2$).

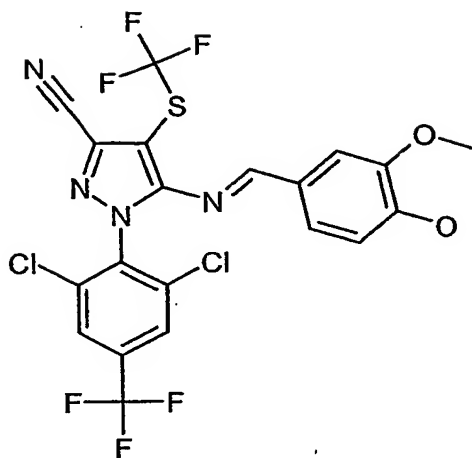


Als Phenylpyrazole seien zum Beispiel die folgenden Verbindungen genannt:

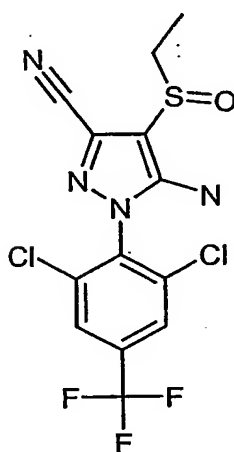
- 15 -



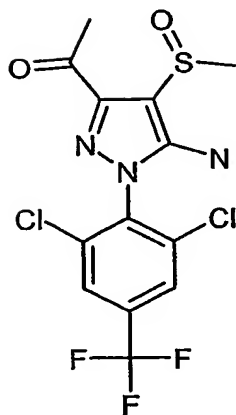
Fipronil



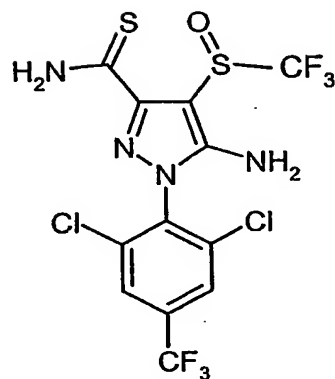
Vanilliprole,



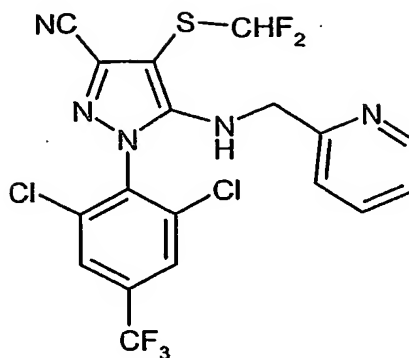
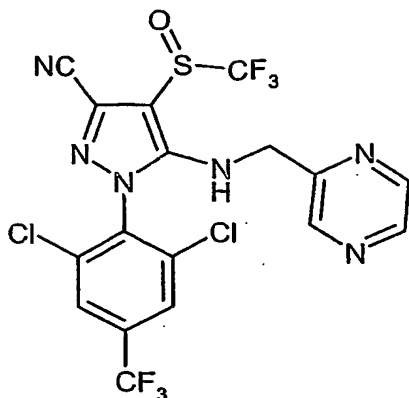
Ethiprole,



Acetoprole,



sowie Verbindungen aus WO 98/45274 zum Beispiel vom Typ

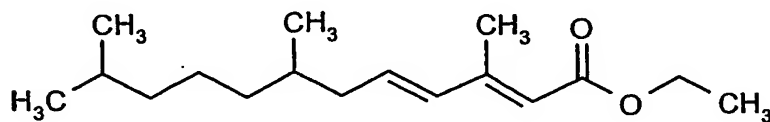
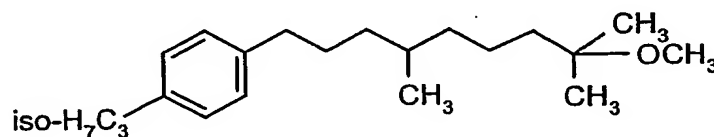
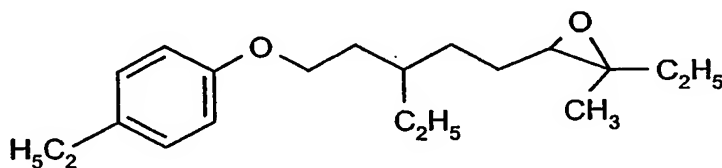


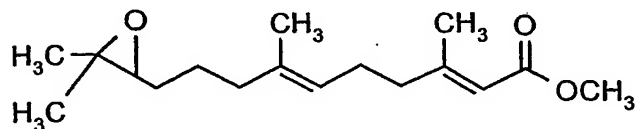
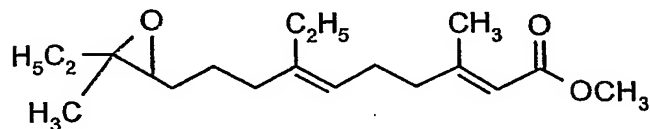
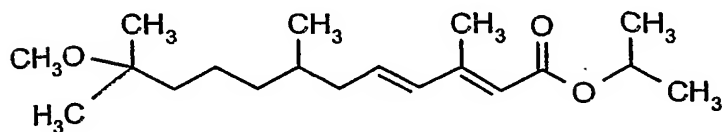
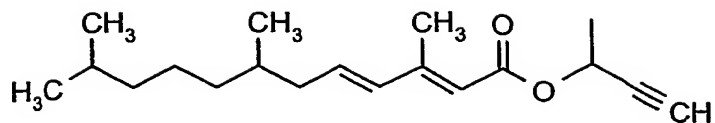
Als Carbamate seien genannt substituierte Phenyl- und Naphthylcarbamate, bevorzugte Beispiele sind:

- 2-Oxobutylphenyl-N-methylcarbamate,
- 5 - 4-Dimethylamino-3-methyl-phenyl-N-methylcarbamate,
- 2-isopropoxy-phenyl-N-methylcarbamate,
- 1-Naphthyl-N-methylcarbamate,
- m-Tolyl-N-methylcarbamate,
- 3,4-Xylyl-N-methylcarbamate,
- 10 - 3,5-Xylyl-N-methylcarbamate,
- 2-[1,3-Dioxolan-2-yl]-phenyl-N-methylcarbamate.

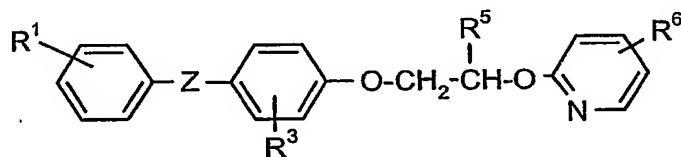
Als Phosphorsäureester seien bevorzugt genannt die Verbindungen mit den Common Names Phoxim, Fenitrothion, Dichlorvos, Trichlorfon und Malathion.

- 15 Juvenil hormone und juvenil hormonartige Verbindungen sind z.B. die folgenden:



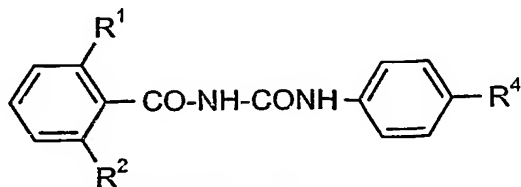


5 Substituierte Diarylether sind zum Beispiel die folgenden Verbindungen:



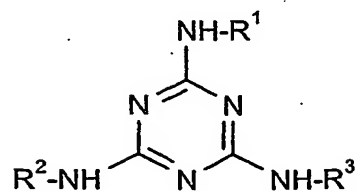
R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	Z
H	H	CH ₃	2-Cl	O
5-F	H	CH ₃	H	O
H	H	CF ₃	H	O
H	H	C ₂ H ₅	H	O
H	H	H	H	O
H	H	CH ₃	H	CH ₂
H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂

Benzoylharnstoffe sind z.B. die folgenden Verbindungen:



F	R ²	R ⁴
H	Cl	CF ₃
Cl	Cl	CF ₃
F	F	CF ₃
H	F	CF ₃
H	Cl	SCF ₃
F	F	SCF ₃
H	F	SCF ₃
H	Cl	OCF ₃
F	F	OCF ₃
H	F	OCF ₃
F	F	
F	F	
F	F	

Triazine sind z.B. die folgenden Verbindungen:

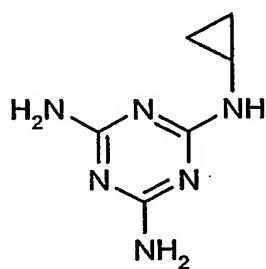


R ¹	R ²	R ³
Cyclopropyl	H	H
Cyclopropyl	H	CH ₃
Cyclopropyl	H	C ₂ H ₅
Cyclopropyl	H	C ₃ H _{7-n}
Cyclopropyl	H	C ₄ H _{9-n}
Cyclopropyl	H	C ₅ H _{11-n}
Cyclopropyl	H	C ₆ H _{13-n}
Cyclopropyl	H	C ₇ H _{15-n}
Cyclopropyl	H	C ₈ H _{17-n}
Cyclopropyl	H	C ₁₂ -H _{25-n}
Cyclopropyl	H	CH ₂ -C ₄ H _{9-n}
Cyclopropyl	H	CH ₂ CH(CH ₃)C ₂ H ₅
Cyclopropyl	H	CH ₂ CH=CH ₂
Cyclopropyl	Cl	C ₂ H ₅
Cyclopropyl	Cl	C ₆ H _{13-n}
Cyclopropyl	Cl	C ₈ H _{17-n}

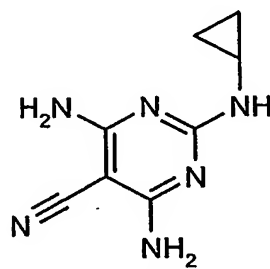
R ¹	R ²	R ³
Cyclopropyl	Cl	C ₁₂ H _{25-n}
Cyclopropyl	H	Cyclopropyl
Cyclopropyl	H	COCH ₃
Cyclopropyl	H	COCH ₃ HCl
Cyclopropyl	H	COC ₂ H ₅ HCl
Cyclopropyl	H	COC ₂ H ₅
Cyclopropyl	H	COC ₃ H _{7-n}
Cyclopropyl	H	COC ₃ H _{7-i}
Cyclopropyl	H	COC ₄ H _{9-t} HCl
Cyclopropyl	H	COC ₄ H _{9-n}
Cyclopropyl	H	COC ₆ H _{13-n}
Cyclopropyl	H	COC _{11-H23-n}
Cyclopropyl	COCH ₃	COC ₂ H ₅
Cyclopropyl	COC ₃ H _{7-n}	COC ₆ H _{13-n}
Cyclopropyl	COCH ₃	COC ₃ H _{7-n}
Cyclopropyl	COC ₂ H ₅	COC ₃ H _{7-n}
Cyclopropyl	H	COCyclopropyl
Cyclopropyl	COCyclopropyl	COCyclopropyl
Cyclopropyl	COCH ₃	COCH ₃
Isopropyl	H	H

R ¹	R ²	R ³
Isopropyl	H	COCH ₃
Isopropyl	H	COC ₃ H _{7-n}
Cyclopropyl	H	CONHCH ₃
Cyclopropyl	H	CONHC ₃ H _{7-i}
Cyclopropyl	CONHCH ₃	CONHCH ₃
Cyclopropyl	H	SCNHCH ₃
Cyclopropyl	H	CONHCH ₂ CH=CH ₂
Cyclopropyl	CONHCH ₂ CH=CH ₂	CONHCH ₂ CH=CH ₂
Cyclopropyl	CSNHCH ₃	CSNHCH ₃

Insbesondere seien hier genannt Cyromazin und Dicyclanil.



cyromazine



dicyclanil

Die Mengen der Kombinationswirkstoffe, die gegebenenfalls zusätzlich zu den Pyrethrinen/Pyrethroiden eingesetzt werden, können von 0,05 bis 25 % breit variiert werden, wobei die Mengen im Bereich 0,1 bis 15,0 % besonders und die Mengen im Bereich 0,5 bis 10,0 % ganz besonders zu bevorzugen sind. Prozentangaben sind hier als Gewichtsprozente bezogen auf die fertige Zubereitung zu verstehen.

Besonders bevorzugt sind Kombinationen der Pyrethroide und Pyrethrine, insbesondere α -Cyano-pyrethroide, vorzugsweise Flumethrin, Cyfluthrin sowie β -Cyfluthrin, mit Neonicotinoiden, insbe-

sondere Imidacloprid, Thiamethoxam, Clothianidin, Nitenpyram, Acetamiprid und Thiacloprid, oder mit Spinosynen, insbesondere Spinosad.

Selbstverständlich können den erfindungsgemässen Zubereitungen weitere Synergisten wie Piperonylbutoxid, Tributylphosphit und Sesamöl zugefügt werden. Diese Synergisten sind beispielsweise in EP-A 413 610 beschrieben.

Als Stabilisatoren und Antioxidantien seien genannt Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit; organische Säuren wie Citronensäure, Ascorbinsäure; Phenole, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol. Wobei die organischen Säuren Citronensäure und Äpfelsäure zu bevorzugen sind. Ganz besonders bevorzugte Stabilisatoren sind Citronensäure und Butylhydroxytoluol. Ihr Anteil kann im Bereich 0,05 bis 2,5 Gew.-% breit variiert werden. Wobei die Mengen im Bereich 0,075 bis 0,15 Gew.-% besonders bevorzugt werden. In Sprayformulierungen liegt die Untergrenze der üblichen Konzentrationen niedriger, in der Regel bei 0,01 Gew.-%, bevorzugt liegen in Sprayformulierungen die Konzentrationen bei 0,03 bis 0,1 Gew.-%.

Zur Herstellung der erfindungsmässigen Zubereitungen können aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, cyclische Carbonate wie Propylen- und Ethylencarbonat, Pyrrolidone wie Pyrrolidon-2, N-Methylpyrrolidon, N-Oktyl-, N-Butyl-pyrrolidon, niedrigsiedende Alkohole wie Isopropanol, Ethanol, höhere Alkohole wie n-Octylalkohol, Lanolinalkohol und n-Butanol, cyclische und acyclische Ketone wie Aceton, Methylethylketon und Cyclohexanon, Glykole wie Ethylen- und Propylenglykol, aliphatische cyclische oder acyclische Ether wie Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykolmonoethylether, Dipropylenglykolmonopropylether und Glycofurol, aliphatische oder aromatische Fettsäureester wie Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat und Benzylbenzoat, Triglyceride auf Basis Ölsäure, Palmitinsäure, Linolsäure, Stearinsäure, Caprylsäure und Caprinsäure, Laktone wie Butyrolacton bzw. deren Mischungen untereinander eingesetzt werden. Besonders bevorzugt werden Carbonate, Alkohole und Pyrrolidone eingesetzt.

Der Lösungsmittelanteil der erfindungsgemässen Mittel hängt selbstverständlich von der Art und Menge der weiteren Inhaltsstoffe ab und kann daher stark variieren. Üblicherweise beträgt der Lösungsmittelgehalt mindestens 10 Gew.-%, bevorzugt mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 60 Gew.-%.

Weiterhin können die erfindungsgemässen Formulierungen polymere und/oder oligomere oberflächenaktive neutrale, kationische bzw. anionische Hilfsmitteln wie Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyoxyethylen-, -oxypropylen-Sorbitansäureester, Polyoxyethylen-Stearate bzw. Umsetzungsprodukte der Phenoxyphenole und/oder Methoxysilanen mit Ethylenoxid und Propylenoxid, Alkali- und Erdalkalisalze der Carbon- und Sulfonsäuren, quaternäre Ammonium-

salze wie Benzylammoniumchlorid - gegebenenfalls auch in Kombination miteinander - in Mengen von 0,1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,2 bis 2,0 Gew.% enthalten, um das Fließverhalten, die Viskosität sowie Haar- und Fellaffinität zu verbessern.

Geruchsmaskierungsmittel sind z.B. Mischungen organischer Fettsäureester. Sie sind bevorzugt zu
5 0,1 bis 2 Gew.-% in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten.

Falls die erfindungsgemäßen Mittel in Form eines Aerosolsprays eingesetzt werden, wird eine Vorlösung zusammen mit einem Treibmittel in übliche Spraydosen o.ä. abgefüllt. Übliche Treibmittel oder Treibgase sind z. B. gasförmige Kohlenwasserstoffe wie Propan, Butan (bevorzugt ist eine Propan-Butan-Mischung, insbesondere im Verhältnis 80:20), Fluorkohlenwasserstoffe, Fluor-
10 chlorkohlenwasserstoffe, N₂O, CO₂, Stickstoff.

Überraschenderweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen durch eine hervorragende Lagerungsstabilität von mehreren Jahren in allen Klimazonen sowie durch ausgezeichnete Haut-, Anwender- und Umweltverträglichkeit aus. Sie eignen sich erstaunlicherweise auch hervorragend zum Abfüllen und Ausbieten in lagerungskritischen „Single dose Kunststoff-
15 tuben“, die üblicherweise aus Polypropylen bestehen, eine Wandstärke von 300-500 µm und ein Abfüllvolumen von 1,0 bis 4,0 ml aufweisen.

Solche mit den erfindungsgemäßen Mitteln befüllte Single-Dose-Kunststofftuben sind daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen zeigen zudem einen nicht zu erwartenden synergistischen, d.h. wirkungssteigernden Effekt bei Verwendung von Pyrethroiden/Pyrethrinen
20 als Wirkstoff.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind umweltverträglich und aufgrund der sehr geringen Toxizität anwenderfreundlich.

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von
25 parasitierenden Insekten, insbesondere Flöhen und Zecken, die bei Tieren, insbesondere bei Warmblütern, besonders bevorzugt bei Säugetieren vorkommen. Dies können Haus- und Nutztiere sowie Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytiere sein. Die erfindungsgemäßen Mittel sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der Schädlinge wirksam.

30 Zu den Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

aus der Ordnung der Mallophaga z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

- 5 aus der Ordnung der Diptera in der Unterordnung Brachycera z.B. Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus
10 spp., Hippobosca spp...

aus der Ordnung der Diptera in der Unterordnung Nematocera z.B. Culex spp., Aedes spp., Anopheles spp., Culicoides spp., Phlebotomus spp., Simulium spp..

aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp..

- 15 aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodorus spp., Otobius spp.;

aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp..

- 20 aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

aus der Ordnung der Astigmata z.B. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp..

- 25 Besonders hervorgehoben sei die Wirkung gegen Siphonaptera, insbesondere gegen Flöhe und Zecken.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Insbesondere hervorgehoben sei die Anwendung bei Katze und Hund.

- 5 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die erfindungsgemäß neuen Flüssigformulierungen sind grundsätzlich zur Spot on, Pour on, und Pump- sowie Aerosolspray-Applikationen geeignet. Die bevorzugten Applikationsformen sind Pour on, Pump Spray. Die Spot on Applikation ist ganz besonders bevorzugt.

- 10 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen, flüssigen Formulierung werden die gewünschten Bestandteile in entsprechenden Mengen miteinander vermischt, z.B. durch den Einsatz konventioneller Rührkessel oder anderer geeigneter Geräte.

Falls die Inhaltsstoffe es erfordern, kann auch unter Schutzatmosphäre oder anderen Methoden des Sauerstoffausschlusses gearbeitet werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern:

Beispiele**Beispiel 1a**

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	1,00 g	Flumethrin
5	10,00g	Imidacloprid
	40,00 g	MGK 264
	48,00 g	N-Methylpyrrolidon//THFA (Tetrahydrofurfurylalkohol) (70:30)
	0,10 g	Citronensäure
	0,10 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

10

Beispiel 1b

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,50 g	Flumethrin
	10,00g	Imidacloprid
15	40,00 g	MGK 264
	48,50 g	N-Methylpyrrolidon//THFA (Tetrahydrofurfurylalkohol) (70:30)
	0,10 g	Citronensäure
	0,10 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 2a

20 Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,50 g	Flumethrin
	10,00g	Imidacloprid
	10,00 g	MGK 264
	59,40g	N-Methylpyrrolidon//THFA (Tetrahydrofurfurylalkohol) (70:30)
25	25,00g	Miglyol 812
	0,10 g	Citronensäure
	0,10 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 2b

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,35 g	Flumethrin
	10,00g	Imidacloprid
5	10,00 g	MGK 264
	59,55 g	N-Methylpyrrolidon//THFA (Tetrahydrofurfurylalkohol) (70:30)
	25,00g	Miglyol 812
	0,10 g	Citronensäure
	0,10 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

10 Beispiel 2c

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,20 g	Flumethrin
	10,00g	Imidacloprid
	10,00g	MGK 264
15	59,70g	N-Methylpyrrolidon//THFA (Tetrahydrofurfurylalkohol) (70:30)
	25,00g	Miglyol 812
	0,10 g	Citronensäure
	0,10 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 3

20 Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,50 g	Flumethrin
	10,00g	Imidacloprid
	20,00 g	MGK 264
	50,00 g	N-Methylpyrrolidon//Propylencarbonat (70:30)
25	13,75 g	Miglyol 812
	0,1 g	Citronensäure
	0,1 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 4

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,50 g	Flumethrin
	10,00g	Imidacloprid
5	10,00 g	MGK 264
	72,85 g	Benzylalcohol
	14,48g	Propylencarbonat
	0,1 g	Citronensäure
	0,1 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

10 Beispiel 5

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,35 g	Flumethrin
	10,00 g	Imidacloprid
	10,00 g	MGK 264
15	72,70 g	Benzylalcohol
	14,33 g	Propylencarbonat
	0,1 g	Citronensäure
	0,1 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 6

20 Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,35 g	Flumethrin
	10,00 g	Imidacloprid
	15,00 g	MGK 264
	65,46 g	Benzylalcohol
25	12,94 g	Propylencarbonat
	0,1 g	Citronensäure
	0,1 g	BHT (Butylhydroxytoluol)
	5,00 g	Wasser

Beispiel 7

Eine homogene Spot on Formulierung (100 ml) bestehend aus

	0,35 g	Flumethrin
	10,00 g	Imidacloprid
5	15,00 g	MGK 264
	44,98 g	N-Methylpyrrolidon
	32,08 g	THFA
	0,1 g	Citronensäure
	0,1 g	BHT (Butylhydroxytoluol)

- 10 Neben der besonders bevorzugten Spot-on Applikation ist bevorzugt auch eine Verteilung der genannten Wirkstoffkombinationen durch Sprühen mittels Pumpspray oder Aerosolspray möglich. Hierzu sind andere Formulierungen erforderlich, die in den nachfolgenden Herstellbeispielen beschrieben werden.

Beispiel 8

- 15 Eine Pumpsprayformulierung (250 ml) bestehend aus

	2.50 g	Imidacloprid
	0.125 g	Flumethrin
	5.00 g	MGK 264
	0.125 g	BHT
20	0.125 g	Citronensäure
	20.80 g	Benzylalkohol
	4.125 g	Propylencarbonat
	25.00 g	Wasser
	154.63 g	Isopropanol

25

Zur Applikation der Formulierung für die Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen wurde ein konventioneller Pumpspray-Sprühkopf mit D(v0,5) von ca. 65µm eingesetzt.

Beispiel 9

Eine Pumpsprayformulierung (250 ml) bestehend aus

- 2.50 g Imidacloprid
- 0.125 g Flumethrin
- 5 5.00 g MGK 264
- 0.125 g BHT
- 0.125 g Citronensäure
- 20.80 g Benzylalkohol
- 4.125 g Propylencarbonat
- 10 25.00 g Wasser
- 154.63g Isopropanol

Zur Applikation der Formulierung für die Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen wurde ein konventioneller Pumpspray-Sprühkopf mit D(v0,5) von ca. 65µm eingesetzt.

Beispiel 10a

- 15 Eine Pumpsprayformulierung (250 ml) bestehend aus

- 2.50 g Thiamethoxam
- 0.125 g Flumethrin
- 5.00 g MGK 264
- 0.125 g BHT
- 20 0.125 g Citronensäure
- 20.80 g Benzylalkohol
- 4.125 g Propylencarbonat
- 25.00 g Wasser
- 154.63 g Isopropanol

- 25 Zur Applikation der Formulierung für die Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen wurde ein konventioneller Pumpspray-Sprühkopf mit D(v0,5) von ca. 65µm eingesetzt.

Beispiel 10b

Eine Pumpsprayformulierung (250 ml) bestehend aus

- 2.50 g Thiacloprid
- 30 0.125 g Flumethrin

	5.00 g	MGK 264
	0.125 g	BHT
	0.125 g	Citronensäure
	20.80 g	Benzylalkohol
5	4.125 g	Propylencarbonat
	25.00 g	Wasser
	154.63 g	Isopropanol

Zur Applikation der Formulierung für die Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen wurde ein konventioneller Pumpspray-Sprühkopf mit D(v0,5) von ca. 65 µm eingesetzt.

10 Beispiel 11

Eine 250 ml Vorlösung zur Herstellung von üblichen Aerosol-Sprays bestehend aus

	2.00 g	Thiamethoxam
	0.15 g	Flumethrin
	5.00 g	MGK 264
15	0.125 g	BHT
	0.025 g	Citronensäure
	36.475 g	Benzylalkohol
	7.225 g	Propylencarbonat
	25.00 g	Wasser
20	141.25 g	Isopropanol

Eine konventionelle Weissblech-Aerosoldose wurde mit 140 g der Vorlösung gemäß Beispiel 11 und mit 60 g einer Treibgas Mischung Propan/Butan (Propan:Butan = 80:20) abgefüllt, mit einem üblichen Aerosol-Sprühkopf der Fa. Kosmos versehen und dann zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen eingesetzt.

25 Beispiel 12

Eine 250 ml Vorlösung zur Herstellung von üblichen Aerosol-Sprays bestehend aus

	2.00 g	Imidacloprid
	0.15 g	Flumethrin
	5.00 g	MGK 264
30	0.125 g	BHT
	0.025 g	Citronensäure

36.475 g	Benzylalkohol
7.225 g	Propylencarbonat
25.00 g	Wasser
141.25 g	Isopropanol

- 5 Eine konventionelle Weissblech-Aerosoldose wurde mit 140 g der Vorlösung gemäß Beispiel 12 und mit 60 g einer Treibgas Mischung Propan/Butan (Propan:Butan = 80:20) abgefüllt, mit einer herkömmlichen Aerosol-Sprühkopf der Fa. Kosmos versehen und dann zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen eingesetzt.

Beispiel 13

- 10 Eine 250 ml Vorlösung zur Herstellung von üblichen Aerosol-Sprays bestehend aus

2.00 g	Thiacloprid
0.15 g	Flumethrin
5.00 g	MGK 264
0.125 g	BHT
15 0.025 g	Citronensäure
36.475 g	Benzylalkohol
7.225 g	Propylencarbonat
25.00 g	Wasser
141.25 g	Isopropanol

- 20 Eine konventionelle Weissblech-Aerosoldose wurde mit 140 g der Vorlösung gemäß Beispiel 13 und mit 60 g einer Treibgas Mischung Propan/Butan (Propan:Butan = 80:20) abgefüllt, mit einem üblichen Aerosol-Sprühkopf der Fa. Kosmos versehen und dann zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien an Hunden und Katzen eingesetzt.

- 25 Der in den Beispielen 11- 13 eingesetzte Aerosol-Sprühkopf der Fa. Kosmos findet bei der Herstellung von handelsüblichen insektizidhaltigen Aerosol-Sprays (z.B. Bolfo Flohschutz Spray, Bolfo Plus Spray der Fa. Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen) Anwendung.

- 30 Aus den weiteren Laborprüfungen zur Zecken-Wirksamkeit gemäß Beispielen 1, 2, 5 und 9 geht hervor, dass die o.a. erfindungsgemäßen Formulierung eine sehr gute Wirkung gegen Zecken aufweisen, sich durch ihre Zieltier und Anwenderverträglichkeit auszeichnen und zum Bekämpfen von Flöhen Zecken an Kleintieren hervorragend geeignet sind.

A. Wirksamkeit gegen Flöhe am Hund

Ctenocephalides felis

An den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Hund infestiert. Dabei werden die Flöhe auf den Nacken des Tieres ausgebracht.

- 5 Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Flöhen gesucht wird. Die Zahl der lebenden Flöhe wird protokolliert.

- Nach der Zählung der Flöhe werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel werden den Tieren dermal als Spot-on bei einer Applikationsmenge von 0,1 ml/kg Körpergewicht oder als Spray mit einer Applikationsmenge von 10 1-1.5 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

Am Tag 1 und 2 werden alle Hunde auf lebende Flöhe überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten.

- 15 Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Hund reinfestiert. Jeweils einen Tag nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende Flöhe kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert.

Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 1 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >95% festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3-4 Wochen anhält.

- 20 Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Flöhe KG} - \text{Ø Anzahl Flöhe BG}}{\text{Ø Anzahl Flöhe KG}} \times 100$$

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

- 25 Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 5 in einer Dosierung von 0,1 ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Ctenocephalides felis* als hochwirksam.

Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 8 bis 10 in einer Dosierung von 1-1.5ml/kg als Spray appliziert, erwiesen sich gegen *Ctenocephalides felis* als hochwirksam.

B. Wirksamkeit gegen Zecken (*Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis leachi*) am Hund

Jeweils an den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit 2% Rompun® (Bayer AG, Wirkstoff: Xylazinhydrochlorid) (0,1ml/kg Körpergewicht) sediert. Nachdem alle Hunde sediert sind (nach
5 Xylazinhydrochlorid) (0,1ml/kg Körpergewicht) sediert. Nachdem alle Hunde sediert sind (nach ca. 10-15 Minuten) werden sie in Transportboxen überführt und 50 *Rhipicephalus sanguineus* oder *Haemaphysalis leachi* (25♀, 25♂) pro Hund auf den Nacken des Tieres ausgebracht. Die Tiere werden nach ca. 1 ½ Stunden wieder aus der Transportkiste in den Käfig gesetzt.

Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Zecken
10 gesucht wird. Intensiv wird dabei gesucht im Kopf- und Ohrenbereich inkl. Ohrenfalte, im Bereich des Nackens, am Unterbauch, an der Unterbrust, an der seitlichen Flanke sowie zwischen den Zehen und an den Gliedmaßen. Die Zahl der angesogenen lebenden Zecken wird protokolliert. Tote Zecken werden entfernt.

Nach der Zählung der Zecken werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden
15 nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel werden den Tieren dermal als Spot-on mit 0,1 ml/kg Körpergewicht oder als Spray mit 1-1.5 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

Am Tag 1 und Tag 2 werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken überprüft. Die
Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten. Am Tag 2 werden alle lebenden und toten
20 Zecken vom Hund entfernt.

Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit jeweils 50 *Rhipicephalus sanguineus* oder *Haemaphysalis leachi* (25♀, 25♂) pro Hund reinfestiert. Jeweils zwei Tage nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert. Am zweiten Tag nach Reinfestation werden alle lebenden und toten
25 Zecken vom Hund entfernt.

Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 2 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >90 % festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3 Wochen anhält.

Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Zecken KG} - \text{Ø Anzahl Zecken BG}}{\text{Ø Anzahl Zecken KG}} \times 100$$

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

- 5 Die Arzneimittel in einer Dosierung gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 5 von 0,1ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Rhipicephalus sanguineus* als hochwirksam.

Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 8 bis 10 in einer Dosierung von 1-1.5 ml/kg als Spray appliziert, erwiesen sich gegen *Rhipicephalus sanguineus* und *Haemaphysalis leachi* als hochwirksam.

- 10 C. Wirksamkeit gegen Flöhe (*Ctenocephalides felis*) an der Katze

An Tag -1 werden Katzen mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Katze infestiert. Dabei werden die Flöhe auf den Nacken des Tieres ausgebracht.

Am Tag 0 wird der Infestationserfolg an der Katze überprüft, indem am wachen Tier nach Flöhen gesucht wird. Die Zahl der lebenden Flöhe wird protokolliert.

- 15 Nach der Zählung der Flöhe werden die Tiere behandelt. Die Katzen der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel gemäß der Beispiele 1 bis 4 werden den Tieren dermal als Spot-on bei einer Applikationsmenge von 0,1 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

- 20 An Tag 2 werden alle Katzen auf lebende Flöhe überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten.

Am Tag 6, 13, 20 und 27 werden alle Katzen mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Katze reinfestiert. Jeweils zwei Tage nach Reinfestation werden alle Katzen auf lebende Flöhe kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert.

Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 2 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >95% festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3-4 Wochen anhält.

Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Flöhe KG} - \text{Ø Anzahl Flöhe BG}}{\text{Ø Anzahl Flöhe KG}} \times 100$$

5

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 5 in einer Dosierung von 0,1 ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Ctenocephalides felis* als hochwirksam.

10 D. Wirksamkeit gegen Zecken (*Haemaphysalis leachi*) an der Katze

Jeweils am Tag -2 werden Katzen mit einem milden Sedativum (Acepromazin maleat) sediert. Nachdem alle Katzen sediert sind (nach ca. 10-15 Minuten) werden 30 *Haemaphysalis leachi* (15♀, 15♂) pro Katze auf den Nacken des Tieres ausgebracht.

15 Am Tag -1 wird der Infestationserfolg an den Katzen überprüft, indem am wachen Tier nach Zecken gesucht wird. Intensiv wird dabei gesucht im Kopf- und Ohrenbereich, im Bereich des Nackens, am Unterbauch, an der Unterbrust, an der seitlichen Flanke sowie an den Gliedmaßen. Die Zahl der angesogenen lebenden Zecken wird protokolliert. Tote Zecken werden entfernt.

Nach der Zählung der Zecken werden die Tiere gruppiert. Die Behandlung erfolgt an Tag 0. Die Katzen der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel werden den
20 Tieren dermal als Spot-on mit 0,1 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

An Tag 2 werden alle Katzen auf lebende und tote angesogene Zecken überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten. Alle lebenden und toten Zecken werden von der Katze entfernt.

25 Am Tag 6, 13, 20 und 27 werden alle Katzen mit jeweils 30 *Haemaphysalis leachi* (15♀, 15♂) pro Katze reinfestiert. Jeweils zwei Tage nach Reinfestation werden alle Katzen auf lebende und tote

angesogene Zecken kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert. Am zweiten Tag nach Reinfestation werden alle lebenden und toten Zecken von der Katze entfernt.

- Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 2 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >90 % festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3 Wochen anhält.

Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Zecken KG} - \text{Ø Anzahl Zecken BG}}{\text{Ø Anzahl Zecken KG}} \times 100$$

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

- 10 Die Arzneimittel in einer Dosierung gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 4 von 0,1ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Haemaphysalis leachi* als hochwirksam.

E. Floh- und Zeckenwirksamkeit über 4 bis 5 Wochen

Die Floh- und Zeckenwirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel wurde über vier bis fünf Wochen getestet. Die Versuchsdurchführung folgte der Beschreibung unter den Punkten A bis D.

Tabelle 1 Floh- und Zeckenwirksamkeit des Mittels gemäß Beispiel 1a und 1b am Hund

1. Infestation: Tag -4		2. Infestation: Tag -1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
d 0	Behandlung	Appl. Vol.	Woche 0		3. Infestation: Tag 7				Woche 1		4. Infestation: Tag 14				Woche 2		5. Infestation: Tag 21				Woche 3		6. Infestation: Tag 28				Woche 4		7. Infestation: Tag 35										Woche 5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
			d1	d2	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %	Wirkung	CF %	RS %																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

Appl. Vol. = Aufgetragenes Volumen in ml / kg Körpergewicht

CF % = Wirksamkeit gegen Ctenocephalides felis Flöhe in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

RS % = Wirksamkeit gegen Rhipicephalus sanguineus Zecken in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

d = Tag

Tabelle 2 Floh- und Zeckenwirksamkeit des Mittels gemäß Beispiel 2a, 2b und 2c am Hund

1. Infestation: Tag -4										2. Infestation: Tag -1										3. Infestation: Tag 7										4. Infestation: Tag 14										5. Infestation: Tag 21										6. Infestation: Tag 28										7. Infestation: Tag 35										Woche 5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
d 0		Behandlung		Appl. Vol.		ml/kg		Woche 0				Woche 1				Woche 2				Woche 3				Woche 4				Woche 5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
								d1		d2		Wirkung		Wirkung		d8		d9		Wirkung		Wirkung		d16		Wirkung		Wirkung		d23		Wirkung		Wirkung		d30		Wirkung		Wirkung		d37		Wirkung																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
								CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %		RS %		CF %																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Beispiel 2c		0.10		98		60		96		61		100		90		94		100		99		98		100		99		92		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		99		9	

Appl. Vol. = Aufgetragenes Volumen in ml / kg Körpergewicht

CF % = Wirksamkeit gegen Ctenocephalides felis Flöhe in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

RS % = Wirksamkeit gegen Rhipicephalus sanguineus Zecken in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

d = Tag

Tabelle 3 Floh- und Zeckenwirksamkeit des Mittels gemäß Beispiel 2b und 5 an der Katze

1. Infestation: Tag -2										Behandlung		d 0	Appl. Vol.	ml/kg	2. Infestation: Tag 7				3. Infestation: Tag 14				4. Infestation: Tag 21				5. Infestation: Tag 28																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Woche 0		Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4							Woche 5		Woche 6		Woche 7		Woche 8		Woche 9		Woche 10		Woche 11		Woche 12		Woche 13		Woche 14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
d 2	Wirkung	CF %	HL %	d 8	Wirkung	CF %	HL %	d 15	Wirkung	CF %	HL %	d 23	Wirkung	CF %	HL %	d 29	Wirkung	CF %	HL %	d 36	Wirkung	CF %	HL %	d 43	Wirkung	CF %	HL %	d 50	Wirkung	CF %	HL %																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

Appl. Vol. = Aufgetragenes Volumen in ml / kg Körpergewicht

CF % = Wirksamkeit gegen Ctenocephalides felis Flöhe in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

HL % = Wirksamkeit gegen Haemaphysalis leachi Zecken in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

d = Tag

Tabelle 4 Floh- und Zeckenwirksamkeit des Mittels gemäß Beispiel 9 am Hund

1. Infestation: Tag -4		2. Infestation: Tag -1		d 0	Appl. Vol.	ml/kg	Parasite	Woche 0	3. Infestation: Tag 7			Woche 1			4. Infestation: Tag 14			Woche 2			5. Infestation: Tag 21			Woche 3			6. Infestation: Tag 28			Woche 4			7. Infestation: Tag 35			Woche 5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Behandlung	1.30	CF	100					Wirkung	d2	Wirkung	100	HL	RS	100	99	98	100	Wirkung	d8	Wirkung	100	98	100	Wirkung	d21	Wirkung	100	94	100	Wirkung	d28	96	89	100	74	100	d35	Wirkung	91																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												

Appl. Vol. = Aufgetragenes Volumen in ml / kg Körpergewicht

CF % = Wirksamkeit gegen Ctenocephalides felis Flöhe in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

HL % = Wirksamkeit gegen Haemaphysalis leachi Zecken in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

RS % = Wirksamkeit gegen Rhipicephalus sanguineus Zecken in %, berechnet über geometrische Mittelwertbestimmung gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe

d = Tag

Patentansprüche

1. Mittel enthaltend
 - a) mindestens einen Wirkstoff der Verbindungsklasse der Pyrethroide und/oder der Verbindungsklasse der Pyrethrine
 - 5 b) MGK 264

in einem Gewichtsverhältnis der Komponenten a : b von mindestens 1:20,

sowie

 - c) gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und
 - d) gegebenenfalls weitere Hilfs- und Trägerstoffe.
- 10 2. Mittel gemäß Anspruch 1, enthaltend ein α -Cyanopyrethroid.
3. Mittel gemäß Anspruch 1, enthaltend ein α -Cyanopyrethroid ausgewählt aus Flumethrin, Cyfluthrin und β -Cyfluthrin.
4. Mittel gemäß Anspruch 1, enthaltend ein Neonicotinoid-Insektizid als weiteren Wirkstoff.
5. Mittel gemäß Anspruch 1, enthaltend Imidacloprid.
- 15 6. Verwendung von Pyrethrinen und/oder Pyrethroiden in Kombination mit MGK 264 zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung von Parasiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N53/00
/(A01N53/00,51:00,47:40,37:32)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 86/03374 A (ADAMS VETERINARY RES LAB) 19 June 1986 (1986-06-19) page 7, line 29 - page 8, line 9 page 9, line 24 - page 10, line 11 page 10, line 26 - line 28 page 11, line 12 - line 22 page 14, line 1 - line 29 page 16; table 16 page 22; example II page 58, line 26 - page 59, line 28 claims 1,11,31,45	1-3,6
Y	----- -/--	4,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2004

Date of mailing of the international search report

27/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lamers, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004359

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995, ONO YOSHIHIRO ET AL: "Synergistic effect of synthetic synergists on pyrethroids against adults of the cat flea, Ctenocephalides felis (Bouche)" XP002299303 Database accession no. PREV199698561306 cited in the application abstract</p>	1-3,6
Y	<p>& JAPANESE JOURNAL OF SANITARY ZOOLOGY, vol. 46, no. 1, 1995, pages 25-30, ISSN: 0424-7086 cited in the application</p>	1-6
X	<p>EP 0 596 317 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 11 May 1994 (1994-05-11) page 1, line 13 - line 22 page 1, line 36 - line 38</p>	1,6
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199539 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C03, AN 1995-299442 XP002299306 & JP 07 196420 A (SUMITOMO CHEM CO LTD) 1 August 1995 (1995-08-01) abstract -& DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002299304 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 123:249228 abstract</p>	1,2
X	<p>R.H.ROBERTS ET AL.: "Effects of Additives on the Toxicity of Pyrethrins to Stable Flies and Horn Flies" JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY., vol. 56, no. 5, October 1963 (1963-10), pages 699-702, XP002299302 USENTOLOGICAL SOCIETY OF AMERICA. COLLEGE PARK, MARYLAND. page 700; table 2</p>	1,6
Y	<p>WO 02/087338 A (DORN HUBERT ; GILGES MARTIN (DE); HANSEN OLAF (DE); BAYER AG (DE); SIR) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document</p>	1-6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/004359

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002299305 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 109:124423 abstract & JP 63 126805 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 30 May 1988 (1988-05-30)</p>	5
A	<p>AU 666 399 B (VIRBAC AUSTRALIA PTY LIMITED) 8 February 1996 (1996-02-08) page 1, line 3 - page 3, line 15</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004359

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8603374	A	19-06-1986	US 4668666 A GB 2181648 A , B JP 62500935 T WO 8603374 A1	26-05-1987 29-04-1987 16-04-1987 19-06-1986
EP 0596317	A	11-05-1994	JP 6192020 A AU 662080 B2 AU 4884793 A BR 9304420 A CN 1102539 A , B DE 69307830 D1 DE 69307830 T2 EG 20266 A EP 0596317 A1 ES 2096835 T3 KR 249918 B1 MX 9306840 A1 RU 2129787 C1 TR 27910 A ZA 9308002 A	12-07-1994 17-08-1995 19-05-1994 07-06-1994 17-05-1995 13-03-1997 15-05-1997 31-05-1998 11-05-1994 16-03-1997 01-04-2000 31-01-1995 10-05-1999 11-10-1995 09-06-1994
JP 7196420	A	01-08-1995	NONE	
WO 02087338	A	07-11-2002	DE 10117676 A1 BR 0208733 A CA 2443159 A1 CZ 20032724 A3 EE 200300490 A WO 02087338 A1 EP 1379138 A1 HU 0303840 A2 JP 2004525188 T NO 20034512 A SK 12352003 A3 US 2004161441 A1	10-10-2002 20-07-2004 07-11-2002 14-01-2004 15-12-2003 07-11-2002 14-01-2004 29-03-2004 19-08-2004 01-12-2003 03-02-2004 19-08-2004
JP 63126805	A	30-05-1988	JP 2050660 C JP 7084365 B	10-05-1996 13-09-1995
AU 666399	B	08-02-1996	AU 666399 B2 AU 4740493 A NZ 248678 A	08-02-1996 31-03-1994 22-12-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004359

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A01N53/00
 //(A01N53/00,51:00,47:40,37:32)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
X	WO 86/03374 A (ADAMS VETERINARY RES LAB) 19. Juni 1986 (1986-06-19) Seite 7, Zeile 29 - Seite 8, Zeile 9 Seite 9, Zeile 24 - Seite 10, Zeile 11 Seite 10, Zeile 26 - Zeile 28 Seite 11, Zeile 12 - Zeile 22 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 29 Seite 16; Tabelle 16 Seite 22; Beispiel II Seite 58, Zeile 26 - Seite 59, Zeile 28 Ansprüche 1,11,31,45	1-3,6
Y	----- -/-	4,5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

27/10/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P B 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Lamers, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004359

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995, ONO YOSHIHIRO ET AL: "Synergistic effect of synthetic synergists on pyrethroids against adults of the cat flea, Ctenocephalides felis (Bouche)" XP002299303 Database accession no. PREV199698561306 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung</p>	1-3,6
Y	<p>& JAPANESE JOURNAL OF SANITARY ZOOLOGY, Bd. 46, Nr. 1, 1995, Seiten 25-30, ISSN: 0424-7086 in der Anmeldung erwähnt</p>	1-6
X	<p>EP 0 596 317 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 11. Mai 1994 (1994-05-11) Seite 1, Zeile 13 - Zeile 22 Seite 1, Zeile 36 - Zeile 38</p>	1,6
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199539 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C03, AN 1995-299442 XP002299306 & JP 07 196420 A (SUMITOMO CHEM CO LTD) 1. August 1995 (1995-08-01) Zusammenfassung -& DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002299304 gefunden im STN-INTERNATIONAL Database accession no. 123:249228 Zusammenfassung</p>	1,2
X	<p>R.H.ROBERTS ET AL.: "Effects of Additives on the Toxicity of Pyrethrins to Stable Flies and Horn Flies" JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY., Bd. 56, Nr. 5, Oktober 1963 (1963-10), Seiten 699-702, XP002299302 USENTOLOGICAL SOCIETY OF AMERICA. COLLEGE PARK, MARYLAND. Seite 700; Tabelle 2</p>	1,6
Y	<p>WO 02/087338 A (DORN HUBERT ; GILGES MARTIN (DE); HANSEN OLAF (DE); BAYER AG (DE); SIR) 7. November 2002 (2002-11-07) das ganze Dokument</p>	1-6

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004359

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002299305 gefunden im STN-INTERNATIONAL Database accession no. 109:124423 Zusammenfassung & JP 63 126805 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO) 30. Mai 1988 (1988-05-30)</p>	5
A	<p>AU 666 399 B (VIRBAC AUSTRALIA PTY LIMITED) 8. Februar 1996 (1996-02-08) Seite 1, Zeile 3 - Seite 3, Zeile 15</p>	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004359

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8603374	A	19-06-1986	US 4668666 A GB 2181648 A , B JP 62500935 T WO 8603374 A1	26-05-1987 29-04-1987 16-04-1987 19-06-1986
EP 0596317	A	11-05-1994	JP 6192020 A AU 662080 B2 AU 4884793 A BR 9304420 A CN 1102539 A , B DE 69307830 D1 DE 69307830 T2 EG 20266 A EP 0596317 A1 ES 2096835 T3 KR 249918 B1 MX 9306840 A1 RU 2129787 C1 TR 27910 A ZA 9308002 A	12-07-1994 17-08-1995 19-05-1994 07-06-1994 17-05-1995 13-03-1997 15-05-1997 31-05-1998 11-05-1994 16-03-1997 01-04-2000 31-01-1995 10-05-1999 11-10-1995 09-06-1994
JP 7196420	A	01-08-1995	KEINE	
WO 02087338	A	07-11-2002	DE 10117676 A1 BR 0208733 A CA 2443159 A1 CZ 20032724 A3 EE 200300490 A WO 02087338 A1 EP 1379138 A1 HU 0303840 A2 JP 2004525188 T NO 20034512 A SK 12352003 A3 US 2004161441 A1	10-10-2002 20-07-2004 07-11-2002 14-01-2004 15-12-2003 07-11-2002 14-01-2004 29-03-2004 19-08-2004 01-12-2003 03-02-2004 19-08-2004
JP 63126805	A	30-05-1988	JP 2050660 C JP 7084365 B	10-05-1996 13-09-1995
AU 666399	B	08-02-1996	AU 666399 B2 AU 4740493 A NZ 248678 A	08-02-1996 31-03-1994 22-12-1994